

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caspofungină Rompharm 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține caspofungină 50 mg (sub formă de acetat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Înainte de reconstituire, pulberea este sterilă, albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul candidozei invazive la pacienți adulți sau copii și adolescenți.
- Tratamentul aspergilozei invazive la pacienți adulți sau copii și adolescenți care nu răspund sau au intoleranță la amfotericina B, la formulări lipidice ale amfotericinei B și/sau la itraconazol. Lipsa de răspuns la tratament a fost definită ca progresia infecției sau lipsa ameliorării după administrarea anterioară a unor doze terapeutice din cadrul unui tratament antifungic eficace, timp de minim 7 zile.
- Tratamentul empiric al pacienților neutropenici febrili, adulți sau copii și adolescenți, care sunt suspecți de infecție fungică (cu specii cum ar fi *Candida* sau *Aspergillus*).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu caspofungină trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecțiilor fungice invazive.

Doze

Adulți

În ziua 1 de tratament trebuie administrată o doză de încărcare unică de 70 mg, urmată apoi de o doză zilnică de 50 mg. La pacienții cu greutate corporală de peste 80 kg, după doza inițială de încărcare de 70 mg se recomandă administrarea zilnică de caspofungină 70 mg (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex sau rasă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți (12 luni până la 17 ani)

La copii și adolescenți (cu vârsta de 12 luni până la 17 ani), dozarea trebuie bazată pe suprafața corporală a pacientului (vezi Instrucțiunile pentru utilizare la copii și adolescenți, formula Mosteller). Pentru toate indicațiile terapeutice, o doză de încărcare unică de 70 mg/m² (a nu se depăși o doză efectivă de 70 mg) trebuie administrată în ziua 1 de tratament, urmată apoi de o doză zilnică de 50

mg/m² (a nu se depăși o doză zilnică efectivă de 70 mg). Dacă doza zilnică de 50 mg/m² este bine tolerată, dar nu produce un răspuns clinic adecvat, doza zilnică poate fi crescută la 70 mg/m² (a nu se depăși o doză zilnică efectivă de 70 mg).

Siguranța și eficacitatea administrării caspofunginei nu au fost suficient cercetate în studii clinice efectuate la nou-născuți și sugari cu vârsta sub 12 luni. Se recomandă prudență la tratarea acestei grupe de vârstă. Date limitate sugerează că poate fi luată în considerare (vezi pct. 5.2) administrarea caspofunginei în doze zilnice de 25 mg/m² la nou-născuți și sugari (cu vârsta mai mică de 3 luni) și de 50 mg/m² la copii mici (cu vârsta de 3 până la 11 luni).

Durata tratamentului

Durata tratamentului empiric se stabilește în funcție de răspunsul clinic al pacientului. Tratamentul va continua pe o perioadă de până la 72 ore după remiterea neutropeniei (numărul absolut de neutrofile \geq 500/mm³). Pacienții depistați cu infecție fungică vor fi tratați timp de minimum 14 zile, iar tratamentul va continua cel puțin 7 zile după ce atât neutropenia, cât și simptomele clinice s-au remis.

Durata tratamentului pentru candidoza invazivă se stabilește în funcție de răspunsul clinic și microbiologic al pacientului. După ce semnele și simptomele candidozei invazive s-au ameliorat și culturile au devenit negative, se poate lua în considerare trecerea la tratamentul antifungic oral. În general, tratamentul antifungic trebuie continuat cel puțin 14 zile după ultima cultură pozitivă.

Durata tratamentului pentru aspergiloza invazivă se stabilește de la caz la caz, în funcție de gravitatea bolii de bază, de recuperarea după imunosupresie și de răspunsul clinic la tratament. În general, tratamentul trebuie continuat cel puțin 7 zile după dispariția simptomelor.

Informațiile în ceea ce privește siguranța în cazul tratamentului prelungit mai mult de 4 săptămâni sunt limitate. Cu toate acestea, datele disponibile sugerează că pe parcursul unor tratamente mai lungi (până la 162 zile la adulți și până la 87 zile la copii și adolescenți) caspofungina este în continuare bine tolerată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau mai mult) aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) este crescută cu aproximativ 30 %. Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea sistematică a dozei. Experiența terapeutică la pacienții cu vârsta de 65 ani sau mai mult este limitată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei în caz de insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu insuficiența hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 până la 6). La pacienții adulți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7 până la 9), pe baza datelor farmacocinetice, se recomandă o doză zilnică de 35 mg caspofungină. În ziua 1 trebuie administrată o doză inițială de încărcare de 70 mg. Nu există experiență clinică la pacienți adulți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh mai mare de 9) și la copii și adolescenți cu orice grad de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Administrarea în asociere cu inductori ai enzimelor metabolice

Date limitate sugerează că o creștere a dozei zilnice de caspofungină la 70 mg, după doza inițială de încărcare de 70 mg, trebuie luată în considerare atunci când caspofungina se administrează în asociere cu anumiți inductori ai enzimelor metabolice la pacienți adulți (vezi pct. 4.5). Atunci când caspofungina este administrată la copii și adolescenți (cu vârsta de 12 luni până la 17 ani) în asociere cu acești inductori ai enzimelor metabolice (vezi pct. 4.5), trebuie luată în considerare o doză zilnică de 70 mg/m² caspofungină (a nu se depăși o doză zilnică efectivă de 70 mg).

Mod de administrare

După reconstituire și diluare, soluția trebuie administrată în perfuzie intravenoasă cu ritm lent pe durata a aproximativ 1 oră. Vezi pct. 6.6 pentru indicații privind reconstituirea.

Caspofungina trebuie administrată în perfuzie ca doză unică zilnică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

A fost raportată anafilaxie în timpul administrării de caspofungină. În cazul apariției acesteia, trebuie întreruptă administrarea caspofunginei și administrat tratament corespunzător. Au fost raportate reacții adverse posibil mediate histaminic incluzând erupții cutanate tranzitorii, edem al feței, angioedem, prurit, senzație de căldură sau bronhospasm și poate fi necesară întreruperea și/sau administrarea unui tratament corespunzător.

Date limitate sugerează că specii mai puțin frecvente de fungi non-*Candida* și mușcagii non-*Aspergillus* nu sunt sensibile la caspofungină. Eficacitatea caspofunginei împotriva acestor patogeni fungici nu a fost stabilită.

Administrarea concomitentă de caspofungină și ciclosporină a fost evaluată la voluntari adulți sănătoși și la pacienți adulți. Unii voluntari adulți sănătoși cărora li s-au administrat două doze de ciclosporină de 3 mg/kg în asociere cu caspofungină au prezentat creșteri trecătoare ale alanin-aminotransferazei (ALAT) și ale aspartat-aminotransferazei (ASAT) de până la de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSN), valori care au revenit la normal după întreruperea tratamentului. Într-un studiu retrospectiv a 40 pacienți tratați cu caspofungină și ciclosporină, în timpul utilizării pe piață, pe parcursul unei perioade de 1 până la 290 zile (mediana 17,5 zile), nu s-au semnalat reacții adverse hepatice grave. Aceste date sugerează că medicamentul caspofungină poate fi utilizat la pacienții cărora li se administrează ciclosporină atunci când beneficiul potențial depășește riscul potențial. În cazul administrării asociate de ciclosporină și caspofungină, se recomandă monitorizarea atentă a enzimelor hepatice.

La pacienți adulți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, ASC este crescută cu aproximativ 20 % și respectiv, 75 %. La adulți cu insuficiență hepatică moderată, se recomandă reducerea dozei zilnice la 35 mg. Nu există experiență clinică la adulți cu insuficiența hepatică severă sau la copii și adolescenți cu orice grad de insuficiență hepatică. La acești pacienți, este de așteptat ca expunerea să fie mai mare decât la cei cu insuficiență hepatică moderată și prin urmare caspofungina trebuie folosită cu precauție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

La voluntari sănătoși, la pacienți adulți și la copii și adolescenți tratați cu caspofungină au fost observate valori anormale ale testelor de laborator ale funcției hepatice. Au fost raportate cazuri de disfuncție hepatică semnificativă clinic, hepatită și insuficiență hepatică la unii pacienți adulți și copii și adolescenți cu afecțiuni severe concomitente, cărora li s-au administrat concomitent mai multe medicamente cu caspofungină; nu a fost stabilită o relație de cauzalitate cu caspofungină. Pacienții care dezvoltă valori anormale ale testelor funcției hepatice în timpul tratamentului cu caspofungină trebuie monitorizați pentru semne ale agravării funcției hepatice și trebuie re-evaluat raportul beneficiu/risc al continuării tratamentului cu caspofungină.

Au fost raportate cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) după punerea pe piață a caspofunginei. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de reacție alergică cutanată (vezi pct. 4.8).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* arată că substanța caspofungină nu este inhibitor al niciunei enzime a sistemului citocrom P450 (CYP). În studiile clinice, caspofungina nu a indus metabolizarea altor substanțe prin intermediul CYP3A4. Caspofungina nu este substrat pentru glicoproteina P și este un substrat slab pentru enzimele citocromului P450. În studii clinice și de farmacologie, s-a demonstrat, însă, interacțiunea caspofunginei cu alte medicamente (vezi mai jos).

În două studii clinice efectuate la voluntari adulți sănătoși, ciclosporina A (o doză de 4 mg/kg sau două doze de 3 mg/kg administrate la 12 ore) a crescut ASC a caspofunginei cu aproximativ 35 %. Aceste creșteri ale ASC sunt probabil determinate de captarea hepatică scăzută a caspofunginei. Caspofungina nu a crescut concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei. Atunci când caspofungina și ciclosporina s-au administrat concomitent, au apărut creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice ALAT și ASAT mai mici sau egale cu de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSN), care s-au remis la întreruperea administrării medicamentelor. Într-un studiu retrospectiv la 40 pacienți tratați cu caspofungină și ciclosporină în timpul utilizării pe piață a produsului pentru o perioadă de 1 până la 290 zile (mediana 17,5 zile), nu s-au semnalat reacții adverse hepatice grave (vezi pct. 4.4). Când cele două medicamente sunt administrate concomitent, trebuie avută în vedere monitorizarea atentă a enzimelor hepatice.

La voluntari adulți sănătoși, caspofungina a redus cu 26 % concentrația plasmatică de tacrolimus de dinaintea următoarei doze. La pacienții cărora li se administrează ambele tratamente este obligatorie monitorizarea standard a concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea adecvată a dozelor de tacrolimus.

Studiile clinice cu voluntari adulți sănătoși demonstrează că farmacocinetica substanței caspofungină nu este afectată în proporție relevantă de către itraconazol, amfotericină B, micofenolat, nelfinavir sau tacrolimus. Caspofungina nu a influențat farmacocinetica amfotericinei B, a itraconazolului, a rifampicinei sau a micofenolatului de mofetil. Deși datele de siguranță sunt limitate, se pare că nu sunt necesare precauții speciale atunci când amfotericina B, itraconazolul, nelfinavirul sau micofenolatul de mofetil se administrează în asociere cu caspofungina.

Rifampicina determină creșterea cu 60 % a ASC și cu 170 % a concentrației plasmatice dinaintea dozei următoare a caspofunginei în prima zi de administrare în asociere, atunci când începerea tratamentului s-a făcut simultan cu ambele medicamente la voluntari adulți sănătoși. Concentrația plasmatică a caspofunginei de dinaintea dozei următoare scade treptat după administrări repetate. După o administrare de două săptămâni, rifampicina a avut efect limitat asupra ASC, dar nivelurile concentrației plasmatice de dinaintea dozei următoare au fost cu 30 % mai mici comparativ cu subiecții adulți cărora li s-a administrat doar caspofungină. Mecanismul de interacțiune s-ar putea datora unei inhibări inițiale a proteinelor de transport, urmată de inducția lor. Un efect similar este de așteptat și pentru alte medicamente cu efect inductor enzimatic. Date limitate din studii populaționale de farmacocinetică indică posibilitatea ca la administrarea asociată de caspofungină cu inductorii efavirenz, nevirapină, rifampicină, dexametazonă, fenitoină sau carbamazepină să apară micșorarea ASC a caspofunginei. Când se administrează caspofungină în asociere cu inductori enzimatici, la pacienții adulți trebuie luată în considerare creșterea dozei zilnice la 70 mg, după doza de încărcare de 70 mg (vezi pct. 4.2).

În toate studiile de interacțiune medicamentoasă descrise mai sus au fost administrate doze zilnice de 50 sau 70 mg caspofungină. Interacțiunea dozelor mai mari de caspofungină cu alte medicamente nu a fost studiată corespunzător.

La copii și adolescenți, rezultatele analizei de regresie a datelor farmacocinetice sugerează că administrarea dexametazonei în asociere cu caspofungină poate avea ca rezultat reduceri semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice ale caspofunginei dinaintea dozei următoare. Aceste rezultate pot indica faptul că, la asocierea cu inductori, la copii și adolescenți vor apărea reduceri similare celor observate la adulți. În cazul în care caspofungina este administrată la copii și adolescenți (cu vârsta de 12 luni până la 17 ani) în asociere cu inductori ai clearance-ului medicamentului, cum sunt rifampicină, efavirenz, nevirapină, fenitoină, dexametazonă sau carbamazepină, trebuie luată în

considerare o doză zilnică de caspofungină de 70 mg/m² (a nu se depăși o doză zilnică efectivă de 70 mg).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele cu privire la utilizarea caspofunginei la gravide lipsesc sau sunt limitate. Caspofungina trebuie folosită în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). În studiile la animale s-a demonstrat traversarea barierei fetoplacentare de către caspofungină.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă substanța caspofungină se elimină în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat eliminarea caspofunginei în lapte. Femeile tratate cu caspofungină nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu au existat efecte asupra fertilității în studiile efectuate la șobolani masculi și femele pentru caspofungină (vezi pct. 5.3). Nu există date clinice privind evaluarea impactului asupra fertilității pentru caspofungină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate (anafilaxie și reacții adverse posibil mediate histaminic) (vezi pct. 4.4).

De asemenea, la pacienți cu aspergiloză invazivă au fost raportate edem pulmonar, sindrom de detresă respiratorie a adultului (SDRA) și infiltrate radiografice.

Adulți

În studii clinice, la 1865 subiecți adulți s-au administrat doze unice sau multiple de caspofungină: 564 pacienți neutropenici febrili (studiul privind terapia empirică), 382 pacienți cu candidoză invazivă, 228 pacienți cu aspergiloză invazivă, 297 pacienți cu infecții localizate cu *Candida* și 394 subiecți înrolați în studii de fază I. În studiul privind terapia empirică, pacienților li s-a administrat chimioterapie pentru procese maligne sau li s-a efectuat transplant hematopoetic de celule stem (inclusiv 39 transplante alogene). În studiile care au inclus pacienți cu infecție dovedită cu *Candida*, majoritatea pacienților cu infecție candidozică invazivă prezentau boli de fond grave (de exemplu, boli hematologice, boli maligne, intervenții chirurgicale majore recente, infecție HIV) care au necesitat numeroase tratamente asociate. Pacienții cu infecții cu *Aspergillus* din studiul fără comparator, au prezentat frecvent situații medicale predispozante grave (de exemplu, transplant de măduvă osoasă sau transplant periferic de celule stem, boli hematologice maligne, tumori solide sau transplant de organ), care au necesitat numeroase tratamente concomitente.

La toate tipurile de pacienți, flebita s-a raportat frecvent ca reacție adversă la locul de administrare. Alte reacții adverse locale au inclus eritem, durere/sensibilitate, prurit, secreție și senzație de arsură.

La toți adulții tratați cu caspofungină (total 1780) modificările clinice și de laborator raportate au fost de regulă ușoare și rareori au condus la întreruperea tratamentului.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

S-au raportat următoarele reacții adverse pe parcursul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață:

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)</i>	<i>Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)</i>	<i>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</i>
Tulburări hematologice și limfatice	valoare scăzută a hemoglobinei, valoare scăzută a hematocritului, leucopenie	anemie, trombocitopenie, coagulopatie, leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie, trombocitoză, limfocitopenie, leucocitoză, neutropenie	
Tulburări metabolice și de nutriție	hipokaliemie	hipervolemie, hipomagneziemie, anorexie, dezechilibru electrolitic, hiperglicemie, hipocalcemie, acidoză metabolică	
Tulburări psihice		anxietate, dezorientare, insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	amețeală, disgeuzie, parestezie, somnolență, tremor, hipoestezie	
Tulburări oculare		icter ocular, vedere încețoșată, edem palpebral, hiperlacrimație	
Tulburări cardiace		palpitații, tahicardie, aritmie, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă	
Tulburări vasculare	flebită	tromboflebită, hiperemie cutanată tranzitorie, bufeuri, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee	congestie nazală, durere faringolaringiană, tahipnee, bronchospasm, tuse, dispnee paroxistică nocturnă, hipoxie, raluri, respirație șuierătoare	
Tulburări gastro-intestinale	greață, diaree, vărsături	durere abdominală, durere la nivelul abdomenului superior, xerostomie, dispepsie, disconfort stomacal, distensie abdominală, ascită, constipație, disfagie, flatulență	
Tulburări hepatobiliare	valori crescute hepatice (transaminazelor alanin aminotransferază, aspartat aminotransferază, fosfatazei alcaline, bilirubinei conjugate, bilirubinei sanguine)	colestază, hepatomegalie, hiperbilirubinemie, icter, funcție hepatică anormală, hepatotoxicitate, tulburări hepatice, valoare crescută a gama-glutamyltransferazei	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie, prurit, eritem, hiperhidroză	eritem polimorf, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, urticarie, dermatită alergică, prurit generalizat, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată	Necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson (vezi pct. 4.4)

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)</i>	<i>Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)</i>	<i>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</i>
		tranzitorie morbiliformă, leziuni cutanate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie	durere de spate, durere la nivelul extremităților, durere osoasă, slăbiciune musculară, mialgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		insuficiență renală, insuficiență renală acută	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	pirexie, frisoane, prurit la nivelul locului de administrare a perfuziei	durere, durere la nivelul locului de introducere a cateterului, oboseală, senzație de frig, senzație de cald, eritem la nivelul locului de administrare a perfuziei, indurație la nivelul locului de administrare a perfuziei, durere la nivelul locului de administrare a perfuziei, tumefiere la nivelul locului de administrare a perfuziei, flebită la nivelul locului de injectare, edem periferic, sensibilitate la atingere, discomfort toracic, durere toracică, edem facial, senzație de schimbare a temperaturii corpului, indurație, extravazare la nivelul locului de administrare a perfuziei, iritație la nivelul locului de administrare a perfuziei, flebită la nivelul locului de administrare a perfuziei, erupție cutanată tranzitorie la nivelul locului de administrare a perfuziei, urticarie la nivelul locului de administrare a perfuziei, eritem la nivelul locului de injectare, edem la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare, tumefiere la nivelul locului de injectare, senzație de discomfort general, edem	
Investigații diagnostice	hipokaliemie, hipoalbuminemie	hipercreatininemie, prezența hematiilor în urină, hipoproteinemie, proteinurie, prelungirea timpului de protrombină, scurtarea timpului de protrombină, hiponatremie, hipernatremie, hipocalcemie, hipercalcemie, hipocloremie, hiperglicemie, hipomagneziemie, hipofosfatemie, hiperfosfatemie, uremie, prelungirea timpului de tromboplastină activată parțial,	

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)</i>	<i>Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)</i>	<i>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</i>
		scăderea concentrației sanguine de bicarbonat, hipercloremie, hiperkaliemie, hipertensiune arterială, scăderea concentrației sanguine de acid uric, hematurie, sunete respiratorii anormale, scăderea concentrației de dioxid de carbon, creșterea concentrației de medicamente imunosupresoare, creșterea raportului internațional normalizat, litiază urinară, leucociturie și creșterea pH-ului urinar.	

Caspofungina a fost, de asemenea, evaluată la doze zilnice administrate de 150 mg (timp de până la 51 zile) la 100 pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Studiul a comparat caspofungina administrată zilnic în doză de 50 mg (după o doză de încărcare de 70 mg în ziua 1) cu o doză zilnică de 150 mg utilizată în tratamentul candidozei invazive. În acest grup de pacienți, siguranța administrării caspofunginei în doză mai mare a fost în general similară cu cea a pacienților cărora li s-a administrat doza zilnică de 50 mg caspofungină. Proporția de pacienți cu reacții adverse grave cauzate de medicament sau cu reacții adverse cauzate de medicament care au dus la întreruperea administrării caspofunginei a fost comparabilă în cele 2 grupuri de tratament.

Copii și adolescenți

Datele din 5 studii clinice încheiate la 171 copii și adolescenți sugerează faptul că incidența globală a reacțiilor adverse (26,3 %; ÎI 95% -19,9, 33,6) nu este mai mare decât cea raportată la adulții cărora li s-a administrat caspofungină (43,1 %; ÎI 95 % - 40,0, 46,2). Cu toate acestea, copiii și adolescenții au probabil un profil al reacțiilor adverse diferit față de cel al adulților. Cele mai frecvente reacții adverse legate de medicament raportate la copiii și adolescenții cărora li s-a administrat caspofungină au fost pirexie (11,7 %), erupție cutanată tranzitorie (4,7 %) și cefalee (2,9 %).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

S-au raportat următoarele reacții adverse:

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Foarte frecvente ($\geq 1/10$)</i>	<i>Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)</i>
Tulburări hematologice și limfatice		eozinofilie
Tulburări ale sistemului nervos		cefalee
Tulburări cardiace		tahicardie
Tulburări vasculare		hiperemie cutanată tranzitorie, hipotensiune arterială
Tulburări hepatobiliare		valori crescute ale transaminazelor (alanin aminotransferază, aspartat aminotransferază)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată tranzitorie, prurit
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	febră	frisoane, durere la nivelul locului de introducere a cateterului

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Foarte frecvente (≥ 1/10)</i>	<i>Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)</i>
Investigații diagnostice		hipokaliemie, hipomagneziemie, hiperglicemie, hipofosfatemie și hiperfosfatemie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

S-a raportat administrarea necorespunzătoare a până la 400 mg caspofungină într-o singură zi. În aceste situații nu s-au înregistrat reacții adverse de importanță clinică. Caspofungina nu este dializabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimicotice de uz sistemic, codul ATC: J02AX04

Mecanism de acțiune

Acetatul de caspofungină este un compus lipopeptidic semisintetic (echinocandină) sintetizat dintr-un produs de fermentație de *Glarea lozoyensis*. Acetatul de caspofungină inhibă sinteza beta (1,3)-D-glucanului, un component esențial al peretelui celular al multor fungi filamentoși și de tip drojdie. Beta (1,3)-D-glucanul nu este prezent în celulele mamiferelor.

Activitatea fungicidă a caspofunginei a fost demonstrată față de fungii tip drojdie din specia *Candida*. Studiile *in vitro* și *in vivo* demonstrează că expunerea *Aspergillus* la caspofungină duce la liza și moartea capetelor hifelor și a punctelor de ramificație unde se produce creșterea și diviziunea celulară.

Efecte farmacodinamice

Caspofungina are activitate *in vitro* față de speciile de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N=75], *Aspergillus flavus* [N=111], *Aspergillus niger* [N=31], *Aspergillus nidulans* [N=8], *Aspergillus terreus* [N=52] și *Aspergillus candidus* [N=3]). Caspofungina prezintă de asemenea activitate *in vitro* față de speciile de *Candida* (*Candida albicans* [N=1032], *Candida dubliniensis* [N=100], *Candida glabrata* [N=151], *Candida guilliermondii* [N=67], *Candida kefyr* [N=62], *Candida krusei* [N=147], *Candida lipolytica* [N=20], *Candida lusitaniae* [N=80], *Candida parapsilosis* [N=215], *Candida rugosa* [N=1] și *Candida tropicalis* [N=258]) inclusiv izolatele cu rezistență multiplă prin mutații de transport și cele cu rezistență dobândită sau intrinsecă la fluconazol, amfotericină B și 5-flucitozină. Testarea sensibilității a fost făcută în concordanță cu o modificare atât a metodei M38-A2 (pentru speciile de *Aspergillus*) cât și a metodei M27-A3 (pentru speciile de *Candida*) ale Institutului pentru Standarde Clinice și de Laborator (ISCL, cunoscut anterior sub denumirea, Comitetul Național pentru Standarde de Laborator Clinic [CNSLC]).

Au fost stabilite de către EUCAST tehnici standardizate pentru testarea sensibilității pentru fungi tip drojdie. Valorile critice de interpretare a sensibilității pentru caspofungină nu au fost încă stabilite de EUCAST datorită variației semnificative de laborator a valorilor CMI pentru caspofungină. În locul

valorilor critice de interpretare a sensibilității, izolatele de *Candida* care sunt sensibile la anidulafungină precum și la micafungină ar trebui considerate sensibile la caspofungină. Similar, izolatele de *C. parapsilosis* intermediar-sensibile la anidulafungină și micafungină pot fi considerate intermediar-sensibile la caspofungină.

Mecanism de rezistență

Izolatele de *Candida* cu sensibilitate redusă la caspofungină au fost identificate la un număr redus de pacienți în timpul tratamentului (valori CMI pentru caspofungină >2 mg/l (creșteri de 4 până la 30 de ori ale valorilor CMI) au fost raportate utilizând tehnici standardizate de testare CMI aprobate de ISCL). Mecanismul de rezistență identificat este reprezentat de mutațiile genelor FKS1 și/sau FKS2 (pentru *C. glabrata*). Aceste cazuri au fost asociate cu rezultate clinice reduse.

A fost identificată dezvoltarea rezistenței *in vitro* la caspofungină a speciilor de *Aspergillus*. În cadrul experienței clinice limitate, la pacienți cu aspergiloză invazivă, a fost observată rezistență la caspofungină. Nu a fost stabilit mecanismul rezistenței. Incidența rezistenței la caspofungină a diferitelor izolate clinice de *Aspergillus* este rară. A fost observată rezistența la caspofungină a speciei *Candida*, dar incidența poate fi diferită în funcție de specie sau regiune.

Eficacitate și siguranță clinică

Candidoza invazivă la pacienți adulți: Două sute treizeci și nouă de pacienți au fost înrolați într-un studiu inițial pentru a compara caspofungina și amfotericina B în tratamentul candidozei invazive. Douăzeci și patru de pacienți prezentau neutropenie. Cele mai frecvente diagnostice au fost infecții sanguine (candidemie) (77 %, n=186) și peritonită cu *Candida* (8 %, n=19); pacienții cu endocardită, cu osteomieliță sau cu meningită produsă de *Candida* au fost excluși din acest studiu. Caspofungina a fost administrată 50 mg o dată pe zi după doza de încărcare de 70 mg, în timp ce amfotericina B a fost administrată în doze de 0,6-0,7 mg/kg și zi la pacienții non-neutropenici și de 0,7-1 mg/kg și zi la pacienții neutropenici. Durata medie a tratamentului intravenos a fost de 11,9 zile cu variații de la 1 zi la 28 zile. S-a considerat că s-a obținut un răspuns favorabil la tratament atunci când s-a obținut atât remisia simptomelor cât și clearance-ul microbiologic al infecției cu *Candida*. 224 pacienți au fost incluși în analiza primară a eficacității (analiza MITT – Modified Intention-To-Treat – intenție de terapie modificată) răspunsului la tratament la sfârșitul studiului cu tratament administrat intravenos; ratele de răspuns favorabil la tratamentul pentru candidoză invazivă au fost comparabile pentru caspofungină (73 % [80/109]) și amfotericină B (62 % [71/115]) [diferența % de 12,7 (95,6 % ÎI –0,7, 26)]. La pacienții cu candidemie ratele de răspuns favorabil la sfârșitul studiului cu tratament administrat intravenos au fost comparabile pentru caspofungină (72 % [66/92]) și amfotericină B (63 % [59/94]) prin analiza primară a eficacității (analiza MITT) [(diferența % de 10 (95 % ÎI –4,5, 24,5)]. Datele referitoare la pacienții cu infecții cu altă localizare decât cea sanguină sunt mult mai limitate. Ratele de răspuns favorabil la pacienții neutropenici au fost de 7/14 (50 %) în grupul tratat cu caspofungină și 4/10 (40 %) în grupul tratat cu amfotericină B. Aceste date limitate sunt susținute de rezultatele studiului privind terapia empirică.

Într-un al doilea studiu, pacienților cu candidoză invazivă li s-au administrat doze zilnice de 50 mg/zi caspofungină (după o doză de încărcare de 70 mg în ziua 1) sau de 150 mg/zi caspofungină (vezi pct. 4.8). În acest studiu, doza de caspofungină a fost administrată în decurs de 2 ore (față de administrarea obișnuită cu durata de 1 oră). Deoarece acest studiu s-a concentrat în principal pe evaluarea siguranței, au fost excluși pacienții suspecți de endocardită, meningită sau osteomieliță produsă de *Candida*. Fiind un studiu de utilizare ca tratament de primă intenție, au fost excluși și pacienții care au fost refractari la agenți antifungici administrați anterior. Numărul de pacienți neutropenici înrolați în acest studiu a fost, de asemenea, limitat (8,0 %). Evaluarea eficacității a fost al doilea obiectiv urmărit în acest studiu. Pacienții care au îndeplinit criteriile de intrare în studiu și cărora li s-au administrat una sau mai multe doze de caspofungină, ca tratament utilizat în studiu, au fost incluși în analiza eficacității. Ratele globale de răspuns favorabil la sfârșitul tratamentului cu caspofungină au fost similare în cele 2 grupuri de tratament: 72 % (73/102) pentru grupul de tratament cu caspofungină 50 mg și, respectiv 78 % (74/95) pentru grupul de tratament cu caspofungină 150 mg, (diferența 6,3 % [ÎI 95 % -5,9; 18,4]).

Aspergiloza invazivă la pacienți adulți: Șaizeci și nouă pacienți adulți (cu vârsta între 18-80 ani) cu aspergiloză invazivă au fost înrolați într-un studiu deschis, non-comparativ, pentru evaluarea siguranței, tolerabilității și eficacității caspofunginei. Pacienții au fost fie refractari la alte tratamente antifungice (progresie a bolii sau lipsa ameliorării după administrarea unei alte terapii antifungice timp de cel puțin 7 zile) (84 % dintre pacienții înrolați), fie intoleranți la alte tratamente antifungice standard (16 % dintre pacienții înrolați). Majoritatea pacienților prezentau boli anterioare (boli maligne hematologice [N=24], transplant alogen de măduvă osoasă sau transplant de celule stem [N=18], transplant de organ [N=8], tumori solide [N=3] sau alte condiții [N=10]). Pentru diagnosticul aspergilozei invazive și pentru răspunsul la tratament (răspunsul favorabil necesită ameliorare clinică semnificativă atât radiografică cât și a semnelor și simptomelor) s-au folosit definiții riguroase adaptate conform Criteriilor Grupului de Studiu pentru Micoze. Durata medie a tratamentului a fost de 33,7 zile cu o variație de la 1 la 162 zile. Un grup independent de experți a determinat că 41 % (26/63) dintre pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de caspofungină au prezentat răspuns favorabil. Dintre acei pacienți cărora li s-au administrat tratament cu caspofungină mai mult de 7 zile, 50 % (26/52) au prezentat răspuns favorabil. Ratele de răspuns favorabil pentru pacienții care au fost fie refractari, fie intoleranți la tratamentele anterioare, au fost de 36 % (19/53) și respectiv 70 % (7/10). Cu toate că dozele tratamentelor anterioare antifungice la 5 pacienți înrolați ca refractari au fost mai mici decât cele frecvent administrate pentru aspergiloză invazivă, rata de răspuns favorabil în cursul tratamentului cu caspofungină la acești pacienți a fost similară cu cea observată la pacienții care au rămas refractari (2/5 față de respectiv 17/48). Ratele de răspuns pentru pacienții care aveau boală pulmonară și extrapulmonară au fost de 47 % (21/45) și, respectiv, 28 % (5/18). Doi dintre cei 8 pacienți cu boală extrapulmonară care aveau afectare certă, probabilă sau posibilă a SNC, au prezentat răspuns favorabil.

Terapia empirică la pacienți adulți neutropenici febrili: Un număr total de 1111 pacienți cu febră persistentă și neutropenie au fost înrolați într-un studiu clinic și au fost tratați fie cu caspofungină 50 mg zilnic în doză unică, după o doză inițială de încărcare de 70 mg pe zi, fie cu amfotericină B lipozomală în doză de 3 mg/kg și zi. Pacienții eligibili au fost tratați cu chimioterapice pentru afecțiuni maligne sau au avut transplant hematopoetic de celule stem și s-au prezentat cu neutropenie (<500 celule/mm³ timp de 96 ore) și febră (>38°C), fără să fi răspuns la un tratament antibacterian parenteral timp de ≥96 ore. Pacienții au fost tratați până la 72 ore după remiterea neutropeniei, cu o durată maximă de 28 zile. Cu toate acestea, pacienții care au fost diagnosticați cu o infecție fungică ar fi putut fi tratați mai mult timp. Dacă medicamentul a fost bine tolerat, dar febra pacientului a persistat și starea clinică s-a deteriorat după 5 zile de tratament, doza de medicament de studiu a putut fi crescută la 70 mg de caspofungină pe zi (13,3 % dintre pacienții tratați) sau la 5 mg/kg/zi de amfotericină B lipozomală (14,3 % dintre pacienții tratați). În analiza primară a eficacității intenției de terapie modificată (MITT) a răspunsului favorabil global au fost incluși 1095 pacienți; caspofungina a fost la fel de eficace (33,9 %) ca amfotericina B lipozomică (33,7 %) [diferență de 0,2 % (95,2 % ÎI – 5,6, 6)]. S-a considerat că s-a obținut un răspuns favorabil global atunci când s-au întrunit cumulativ următoarele 5 criterii: (1) infecția fungică inițială a fost tratată cu succes (caspofungină 51,9 % [14/27], amfotericină B lipozomală 25,9 % [7/27]), (2) nu a apărut nicio infecție fungică nouă pe durata administrării medicației de studiu și nici în următoarele 7 zile după terminarea tratamentului (caspofungină 94,8 % [527/556], amfotericină B lipozomală 95,5 % [515/539]), (3) pacientul era în viață la 7 zile după terminarea tratamentului cu medicația de studiu (caspofungină 92,6 % [515/556], amfotericină B lipozomală 89,2 % [481/539]), (4) nu s-a înregistrat întreruperea medicației de studiu datorită toxicității în relație cu medicația de studiu sau datorită lipsei de eficacitate (caspofungină 89,7 % [499/556], amfotericină B lipozomală 85,5 % [461/539]) și (5) febra s-a remis pe perioada neutropeniei (caspofungină 41,2 % [229/556], amfotericină B lipozomală 41,4 % [223/539]). Ratele de răspuns la caspofungină și amfotericină B lipozomală în cazul infecțiilor inițiale produse de specii de *Aspergillus* au fost de 41,7 % (5/12) și, respectiv, 8,3 % (1/12), iar pentru cele produse de specii de *Candida* au fost de 66,7 % (8/12) și de 41,7 % (5/12). Unii pacienți din grupul cu caspofungină au prezentat infecții nou apărute în timpul tratamentului care au fost produse de către următoarele specii rare de fungi: *Trichosporon* (1), *Fusarium* (1), *Mucor* (1) și *Rhizopus* (1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării caspofunginei au fost evaluate la copii și adolescenți cu vârsta de 3 luni până la 17 ani în două studii clinice prospective, multicentrice. Modelul studiului, criteriul de

diagnostic și criteriul de evaluare a eficacității au fost similare studiilor corespunzătoare efectuate la adulți (vezi pct. 5.1).

Primul studiu clinic, care a înrolat 82 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb comparând caspofungina (50 mg/m² i.v. zilnic în doză unică, după o doză inițială de încărcare de 70 mg/m² în ziua 1 [a nu se depăși 70 mg zilnic]) cu amfotericina B lipozomală (3 mg/kg i.v. zilnic) într-o manieră de tratament 2:1 (56 tratați cu caspofungină, 26 tratați cu amfotericină B lipozomală) ca tratament empiric la copii și adolescenți cu febră persistentă și neutropenie. Ratele globale de succes în rezultatele analizei MITT, ajustate prin factori de risc, au fost după cum urmează: 46,6 % (26/56) pentru caspofungină și 32,2 % (8/25) pentru amfotericina B lipozomală.

Cel de-al doilea studiu clinic a fost prospectiv, deschis, non-comparativ estimând siguranța și eficacitatea administrării caspofunginei la copii și adolescenți (cu vârste de 6 luni până la 17 ani) cu candidoză invazivă, candidoză esofagiană și aspergiloză invazivă (ca tratament de salvare). Patruzeci și nouă pacienți au fost înrolați și li s-a administrat caspofungină 50 mg/m² i.v. zilnic în doză unică după o doză inițială de încărcare de 70 mg/m² în ziua 1 (a nu se depăși 70 mg zilnic), dintre care 48 au fost incluși în analiza MITT. Dintre aceștia, 37 au prezentat candidoză invazivă, 10 au prezentat aspergiloză invazivă și 1 pacient a prezentat candidoză esofagiană. Rata de răspuns favorabil, în funcție de indicația terapeutică, la sfârșitul tratamentului cu caspofungină, în analiza MITT, a fost după cum urmează: 81 % (30/37) în candidoză invazivă, 50 % (5/10) în aspergiloză invazivă și 100 % (1/1) în candidoză esofagiană.

Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat (2:1), controlat cu comparator, au fost evaluate siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea caspofunginei (2 mg/kg și zi administrat intravenos, perfuzat în decurs de 2 ore) față de deoxicolat de amfotericină B (1 mg/kg și zi) la nou-născuți și sugari cu vârsta mai mică de 3 luni cu candidoză invazivă (confirmată de cultură). Din cauza înrolării insuficiente, studiul clinic a fost finalizat devreme și au fost randomizați doar 51 pacienți. Proporția pacienților care au supraviețuit fără infecții fungice la 2 săptămâni după tratament în grupul tratat cu caspofungină (71,0 %) a fost similară cu cea observată în grupul de tratament cu deoxicolat de amfotericină B (68,8 %). Pe baza acestui studiu, nu se pot face recomandări privind dozele la nou-născuți și sugari.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Caspofungina este legată în proporție mare de albumină. Frația nelegată a caspofunginei din plasmă variază de la 3,5 % la voluntarii sănătoși la 7,6 % la pacienții cu candidoză invazivă. Distribuția joacă rolul principal în farmacocinetica plasmatică a caspofunginei și este etapa de control a vitezei atât în faza alfa, cât și în faza beta. Distribuția în țesuturi atinge un maxim la 1,5-2 zile după administrare, când 92 % din doză a fost distribuită în țesuturi. Probabil că numai o mică parte din caspofungina preluată de țesuturi se reîntoarce ulterior în plasmă ca substanță nemodificată. De aceea eliminarea se produce în absența unui echilibru al distribuției, iar în prezent estimarea reală a volumului de distribuție al caspofunginei este imposibil de obținut.

Metabolizare

Caspofungina este supusă unei degradări spontane la un compus cu inel deschis. Metabolizarea ulterioară implică hidroliza peptidelor și N-acetilare. Două produse intermediare, care se formează în timpul degradării caspofunginei către acest compus cu inel deschis, formează legături covalente cu proteinele plasmatică rezultând o legătură ireversibilă de nivel scăzut cu proteinele plasmatică.

Caspofungina nu este un inhibitor al enzimelor citocromului P450: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4 după cum au demonstrat studiile *in vitro*. În studiile clinice, caspofungina nu a indus și nu a inhibat metabolizarea altor medicamente prin intermediul CYP3A4. Caspofungina nu este substrat pentru P-glicoproteină și este un substrat slab pentru enzimele citocromului P450.

Eliminare

Eliminarea caspofunginei din plasmă este lentă, cu un clearance de 10-12 ml/minut. Concentrațiile plasmatică ale caspofunginei scad într-o manieră polifazică după perfuzia unei doze unice intravenoase de 1 oră. O scurtă fază alfa apare imediat după perfuzare, urmată de o fază beta cu timp de înjumătățire de 9-11 ore. De asemenea apare o fază gama cu un timp de înjumătățire de 45 ore. Clearance-ul plasmatic este influențat în mod dominant de distribuție și mai puțin de excreție sau de metabolizare. Aproximativ 75 % dintr-o doză radioactivă a fost regăsită pe parcursul a 27 zile: 41 % în urină și 34 % în fecale. Excreția și metabolizarea caspofunginei în primele 30 ore de la administrare sunt mici. Excreția este lentă și timpul de înjumătățire terminal al radioactivității a fost de 12-15 zile. O cantitate mică de caspofungină este excretată nemodificată prin urină (aproximativ 1,4 % din doză).

Caspofungina prezintă o farmacocinetică moderată neliniară cu creșterea acumulării pe măsura creșterii dozei, iar în cazul administrării de doze multiple, timpul de atingere a stării de echilibru este dependent de doză.

Grupe speciale de pacienți

La pacienții adulți cu insuficiență renală și cu insuficiență hepatică ușoară, la femei și la vârstnici s-a observat o expunere crescută la caspofungină. Creșterea, a fost, în general, modestă și nu suficient de mare pentru a justifica ajustarea dozei. La pacienții adulți cu insuficiență hepatică moderată sau cu greutate corporală mai mare se poate impune o ajustare a dozei (vezi mai jos).

Greutate corporală: În analiza populațională privind farmacocinetica caspofunginei la pacienții adulți cu candidoză s-a demonstrat că aceasta este influențată de greutatea corporală. Concentrațiile plasmatică scad pe măsura creșterii greutății corporale. Expunerea medie la un pacient adult cu greutate corporală de 80 kg a fost estimată a fi cu 23 % mai mică decât la un pacient adult cu greutate corporală de 60 kg (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică: La pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, ASC este crescută cu aproximativ 20 % și respectiv 75 %. Nu există experiență clinică la pacienții adulți cu insuficiență hepatică severă și la copii și adolescenți cu orice grad de insuficiență hepatică. Într-un studiu cu doze multiple, s-a constatat că o reducere a dozei zilnice la 35 mg la pacienții adulți cu insuficiență hepatică moderată realizează o ASC similară cu cea obținută la subiecți adulți cu funcție hepatică normală care sunt tratați cu regim terapeutic standard (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală: Într-un studiu clinic cu doze unice de 70 mg de caspofungină, farmacocinetica medicamentului la voluntari adulți cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50-80 ml/minut) a fost similară celei de la grupul martor. Insuficiența renală moderată (clearance al creatininei 31-49 ml/minut), cea avansată (clearance al creatininei 5-30 ml/minut) și cea de fază terminală (clearance al creatininei <10 ml/minut și dependență de dializă) au dus la creșteri moderate ale concentrațiilor plasmatică ale caspofunginei după administrarea unei doze unice (limite 30-49 % pentru ASC). Cu toate acestea, la pacienții adulți cu candidoză invazivă, candidoză esofagiană sau aspergiloză invazivă cărora li s-au administrat mai multe doze zilnice de caspofungină 50 mg nu s-a observat un efect semnificativ al insuficienței renale ușoară până la avansată asupra concentrațiilor plasmatică ale caspofunginei. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală. Caspofungina nu este dializabilă, motiv pentru care nu este necesară administrarea de doze suplimentare consecutiv hemodializei.

Sexul pacientului: Concentrațiile plasmatică ale caspofunginei au fost mai mari cu o medie de 17-38 % la femei față de bărbați.

Vârstnici: Comparativ cu pacienții bărbați tineri, la pacienții bărbați vârstnici s-a observat o creștere modestă a ASC (28 %) și a C_{24h} (32 %). Același efect modest dat de vârstă s-a observat la pacienții vârstnici comparativ cu cei tineri în cazul tratamentului empiric sau în cazul tratării candidozei invazive.

Rasă: Datele farmacocinetice de la pacienți nu au indicat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica caspofunginei între caucazieni, negri, hispanici și metiși.

Copii și adolescenți:

La adolescenți (cu vârste de 12 până la 17 ani) tratați cu o doză zilnică de 50 mg/m² caspofungină (maxim 70 mg zilnic), ASC_{0-24h} a caspofunginei a fost, în general, comparabilă cu cea observată la adulți tratați cu o doză zilnică de 50 mg caspofungină. Toți adolescenții au fost tratați cu doze zilnice >50 mg și, de fapt, 6 din 8 au fost tratați cu doza maximă de 70 mg pe zi. Concentrațiile plasmatiche de caspofungină la acești adolescenți au fost reduse în raport cu cele ale adulților tratați cu o doză zilnică de 70 mg, doza cel mai frecvent administrată la adolescenți.

La copii (cu vârste de 2 până la 11 ani) tratați cu o doză zilnică de 50 mg/m² caspofungină (maxim 70 mg zilnic), ASC_{0-24h} a caspofunginei după doze repetate a fost comparabilă cu cea observată la adulți tratați cu o doză de 50 mg caspofungină pe zi.

La copiii mici (cu vârste de 12 până la 23 luni) tratați cu o doză zilnică de 50 mg/m² caspofungină (maxim 70 mg zilnic), ASC_{0-24h} a caspofunginei după doze repetate a fost comparabilă cu cea observată la adulții tratați cu o doză zilnică de 50 mg caspofungină și cu cea observată la copiii mai mari (cu vârsta de 2 până la 11 ani) tratați cu doza zilnică de 50 mg/m².

În general, datele farmacocinetice, de eficacitate și siguranță disponibile sunt limitate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 10 luni. Datele farmacocinetice obținute de la un copil în vârstă de 10 luni tratat cu o doză zilnică de 50 mg/m² indică o ASC_{0-24h} cuprinsă în același interval ca și cea observată la copii mai mari și adulți la doza de 50 mg/m², respectiv de 50 mg, în timp ce la un copil în vârstă de 6 luni tratat cu doza de 50 mg/m², ASC_{0-24h} a fost ceva mai mare.

La nou-născuți și sugari (<3 luni) tratați cu o doză zilnică de 25 mg/m² caspofungină (corespunzând unei doze medii zilnice de 2,1 mg/kg) concentrația plasmatică maximă a caspofunginei (C_{1h}) și concentrația plasmatică dinaintea dozei următoare a caspofunginei (C_{24h}) după doze repetate au fost comparabile celor observate la adulți tratați cu o doză zilnică de 50 mg caspofungină. În ziua 1, C_{1h} era comparabilă și C_{24h} ușor crescută (36 %) la acești nou-născuți și sugari în raport cu adulții. Totuși, variabilitatea a fost observată atât în cazul C_{1h} (media geometrică din ziua 4 de 11,73 μg/ml, interval 2,63 până la 22,05 μg/ml), cât și în cazul C_{24h} (media geometrică din ziua 4 de 3,55 μg/ml, interval 0,13 până la 7,17 μg/ml). Determinările ASC_{0-24h} nu au fost realizate în acest studiu datorită rarelor recoltări de probe de plasmă. De notat, eficacitatea și siguranța caspofunginei nu au fost corespunzător cercetate în studii clinice prospective la nou-născuți și sugari cu vârsta sub 3 luni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolani și maimuțe, în care s-au folosit doze de până la 7-8 mg/kg administrate intravenos, au arătat reacții locale, la locul de injectare, la șobolan și maimuță, semne de eliberare histaminică la șobolan și reacții adverse la nivel hepatic la maimuță. Studii privind toxicitatea asupra dezvoltării efectuate la șobolan au demonstrat reducerea greutatea corporale a fătului și creșterea incidenței osificării incomplete a vertebrelor, sternului și calotei craniene la doze de 5 mg/kg de caspofungină, care au fost asociate cu reacții adverse materne cum ar fi semnele de eliberare histaminică la femelele gestante de șobolan. De asemenea, s-a constatat creșterea incidenței coastei cervicale. Testele *in vitro* privind genotoxicitatea potențială au fost negative la caspofungină, precum și testul cromozomal, *in vivo*, pe măduva osoasă la șoarece. Nu s-au efectuat studii de lungă durată la animale pentru a evalua potențialul carcinogen. Nu au existat efecte asupra fertilității în studiile efectuate cu caspofungină la șobolani masculi și femele, administrată în doze de până la 5 mg/kg și zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr

Manitol (E 421)

Acid acetic (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Medicamentul nu trebuie amestecat cu diluanți care conțin glucoză, deoarece Caspofungin Rompharm nu este stabil în astfel de diluanți. În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Concentratul reconstituit: trebuie utilizat imediat. Datele de stabilitate au arătat, că acest concentrat pentru soluție perfuzabilă poate fi păstrat timp de până la 24 ore dacă flaconul este menținut la o temperatură de 25°C și dacă este reconstituit cu apă pentru preparate injectabile.

Soluția diluată pentru perfuzia pacientului: trebuie folosită imediat. Datele de stabilitate au demonstrat că produsul poate fi folosit într-un interval de până la 24 ore dacă a fost păstrat la o temperatură de 25°C sau într-un interval de până la 48 ore dacă flaconul sau punga pentru perfuzie au fost păstrate la frigider 2-8°C și soluția a fost diluată cu ser fiziologic 9 mg/ml (0,9 %) sau 2,25 mg/ml (0,225 %) sau cu soluție Ringer lactat.

Caspofungină Rompharm nu conține conservanți. Din punct de vedere microbiologic medicamentul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, depozitarea în vederea utilizării și condițiile anterioare utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și nu ar trebui să depășească 24 ore la 2-8°C, cu excepția cazurilor în care reconstituirea și diluția s-a făcut în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoanele nedeschise: a se păstra la frigider 2°C - 8°C, în ambalajul original.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu capacitate de 10 ml, din sticlă transparentă tip I, închis cu dop din cauciuc bromobutlic gri și capsă detașabilă din aluminiu de culoare albă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea Caspofungină Rompharm

A NU SE UTILIZA DILUANȚI CARE CONȚIN GLUCOZĂ deoarece Caspofungină Rompharm nu este stabil în diluanți care conțin glucoză. A NU SE AMESTECA SAU PERFUZA SIMULTAN Caspofungină Rompharm CU NICIUN ALT MEDICAMENT, având în vedere că nu există date referitoare la compatibilitatea Caspofungină Rompharm cu alte substanțe pentru administrare intravenoasă, aditivi sau medicamente. A se inspecta vizual soluția perfuzabilă pentru a se depista existența de particule sau decolorarea.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE LA ADULȚI

Etapă 1 Reconstituirea flacoanelor convenționale

Pentru reconstituirea soluției concentrate, aduceți flaconul la temperatura camerei și adăugați în condiții de asepsie 10,5 ml apă pentru preparate injectabile. Concentrația soluției reconstituite va fi: 5,2 mg/ml.

Pulberea de culoare albă până la aproape albă se va dizolva complet. Agitați ușor până la obținerea unei soluții limpezi. Soluțiile reconstituite trebuie inspectate vizual pentru a se depista existența de particule sau decolorarea. Această soluție reconstituită poate fi depozitată timp de până la 24 ore la o temperatură de 25°C.

Etapa 2 Adăugarea soluției reconstituite de Caspofungină Rompharm în soluția perfuzabilă a pacientului

Diluanti pentru soluția perfuzabilă finală sunt ser fiziologic steril sau soluție Ringer lactat sterilă. Soluția perfuzabilă se prepară în condiții de asepsie prin adăugarea cantității corespunzătoare de concentrat reconstituit (vezi tabelul de mai jos) în flaconul sau punga de perfuzie de 250 ml. Atunci când este necesar din punct de vedere medical se pot folosi volume de perfuzie reduse de 100 ml pentru doze zilnice de 50 mg sau 35 mg. A nu se utiliza dacă soluția este tulbure sau cu precipitat.

PREPARAREA SOLUȚIEI PERFUZABILE LA ADULȚI

DOZA*	Volumul soluției reconstituite de Caspofungină Rompharm pentru transferul în flaconul sau punga de perfuzie	Prepararea standard (soluția reconstituită de Caspofungină Rompharm adăugată la 250 ml) concentrație finală	Perfuzie de volum redus (soluția reconstituită de Caspofungină Rompharm adăugată la 100 ml) concentrație finală
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg la volum redus	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg pentru insuficiență hepatică moderată (dintr-un flacon de 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg pentru insuficiență hepatică moderată (dintr-un flacon de 50 mg) la volum redus	7 ml	-	0,34 mg/ml
70 mg (din 2 flacoane de 50 mg)	14 ml	0,28 mg/ml	Nu se recomandă

*Pentru reconstituirea tuturor tipurilor de flacoane trebuie să utilizați 10,5 ml.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

Calcularea suprafeței corporale (Body Surface Area, BSA) pentru dozaj la copii și adolescenți

Înainte de prepararea perfuziei, calculați suprafața corporală (BSA) a pacientului, utilizând următoarea formulă (formula Mosteller):

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Înălțime (cm)} \times \text{Greutate (kg)}}{3600}}$$

Prepararea perfuziei de 70 mg/m² pentru copii și adolescenți cu vârsta >3 luni (utilizând un flacon de 50 mg)

1. Determinați doza zilnică de întreținere efectivă care va fi folosită la copii și adolescenți utilizând BSA a pacientului (ținând cont de formula de calcul de mai sus) și următoarea ecuație:
BSA (m²) × 70 mg/m² = doza zilnică de întreținere

- Doza zilnică de întreținere nu trebuie să depășească 70 mg indiferent de doza calculată pentru pacient.
2. Aduceți la temperatura camerei flaconul de Caspofungină Rompharm păstrat la frigider.
 3. Adăugați în condiții de asepsie 10,5 ml apă pentru preparate injectabile^{a)}. Această soluție reconstituită poate fi păstrată timp de până la 24 ore la sau sub 25°C^{b)}. Aceasta va asigura o concentrație finală de caspofungină în flacon de 5,2 mg/ml.
 4. Extrageți din flacon volumul de medicament egal cu doza zilnică de întreținere calculată (etapa 1). Transferați în condiții de asepsie acest volum (ml)^{c)} de soluție reconstituită de Caspofungină Rompharm într-o pungă de perfuzie (sau flacon) conținând 250 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % sau 0,225 % sau soluție injectabilă de Ringer lactat. Alternativ, volumul (ml)^{c)} de soluție reconstituită de Caspofungină Rompharm poate fi adăugat unui volum redus de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % sau 0,225 % sau soluție injectabilă de Ringer lactat, fără a depăși o concentrație finală de 0,5 mg/ml. Această soluție perfuzabilă trebuie utilizată într-un interval de timp de 24 ore dacă este păstrată la 25°C sau timp de 48 ore dacă este păstrată la frigider la temperaturi de 2 până la 8°C.

Prepararea perfuziei de 50 mg/m² pentru copii și adolescenți cu vârsta >3 luni (utilizând un flacon de 50 mg)

1. Determinați doza zilnică de întreținere efectivă care va fi folosită la copii și adolescenți utilizând BSA a pacientului (ținând cont de formula de calcul de mai sus) și următoarea ecuație:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{doza zilnică de întreținere}$
Doza zilnică de întreținere nu trebuie să depășească 70 mg indiferent de doza calculată pentru pacient.
2. Aduceți la temperatura camerei flaconul de Caspofungină Rompharm păstrat la frigider.
3. Adăugați în condiții de asepsie 10,5 ml apă pentru preparate injectabile^{a)}. Această soluție reconstituită poate fi păstrată timp de până la 24 ore la sau sub 25°C^{b)}. Aceasta va asigura o concentrație finală de caspofungină în flacon de 5,2 mg/ml.
4. Extrageți din flacon volumul de medicament egal cu doza zilnică de întreținere calculată (etapa 1). Transferați în condiții de asepsie acest volum (ml)^{c)} de soluție reconstituită de Caspofungină Rompharm într-o pungă de perfuzie (sau flacon) conținând 250 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % sau 0,225 % sau soluție injectabilă de Ringer lactat. Alternativ, volumul (ml)^{c)} de soluție reconstituită de Caspofungină Rompharm poate fi adăugat unui volum redus de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % sau 0,225 % sau soluție injectabilă de Ringer lactat, fără a depăși o concentrație finală de 0,5 mg/ml. Această soluție perfuzabilă trebuie utilizată într-un interval de timp de 24 ore dacă este păstrată la 25°C sau timp de 48 ore dacă este păstrată la frigider la temperaturi de 2 până la 8°C.

Recomandări de preparare:

a) Discul de pulbere compactă albă până la aproape albă se va dizolva complet. Agitați ușor până la obținerea unei soluții limpezi.

b) Inspectați vizual soluția reconstituită pentru a depista existența de particule sau decolorarea în timpul reconstituirii și anterior perfuzării. Nu utilizați dacă soluția este tulbure sau a precipitat.

c) Caspofungină Rompharm este formulat pentru a asigura întreaga doză menționată pe eticheta flaconului (50 mg) atunci când 10 ml sunt extrași din flacon.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14616/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023